

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-300828

(43)Date of publication of application : 23.10.1992

(51)Int.Cl. A61K 31/23
A61K 31/23
C07C 69/30
C07C 69/52

(21)Application number : 03-064839

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 28.03.1991

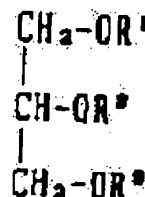
(72)Inventor : MURATA SHOICHI
KIZAWA KOJI
HONDA HIROE
OTSUJI KAZUYA

(54) PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR FATTY LIVER

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a preventive or therapeutic agent for fatty liver, containing a diglyceride as an active ingredient and having action on prevention of a rise in lipid concentration in the liver and high safety.

CONSTITUTION: A preventive or therapeutic agent for fatty liver containing a diglyceride, e.g. a compound expressed by the formula (two of R1 to R3 are acyl derived from a 12-22C saturated fatty acid or unsaturated fatty acid and the rest is H), preferably a compound having an acyl group derived from a 16-20C unsaturated fatty acid as an active ingredient. The aforementioned diglyceride is obtained by transesterification of, e.g. a mixture of fats and oils (e.g. rapeseed oil) with glycerol in the presence of an alkali (earth) metallic hydroxide or reacting a lipase with a mixture of a fatty acid or its ester with the glycerol and conducting esterifying reaction.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-300828

(43) 公開日 平成4年(1992)10月23日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/23	A C S	8413-4C		
	A D N	8413-4C		
C 0 7 C 69/30		8018-4H		
69/52		8018-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平3-64839	(71) 出願人	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
(22) 出願日	平成3年(1991)3月28日	(72) 発明者	村田 昌一 栃木県宇都宮市今泉3-1-1 菅又ハイ ツ504
		(72) 発明者	鬼沢 孝司 栃木県真岡市亀山277
		(72) 発明者	本多 啓恵 栃木県宇都宮市東宿郷3-9-8 エクセ ルイン東宿郷205号室
		(72) 発明者	大辻 一也 栃木県宇都宮市平松本町466-14
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外2名)

(54) 【発明の名称】 脂肪肝予防又は治療剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 ジグリセリド (例えば、なたね油とグリセリンとの間のエステル交換反応で得られたジグリセリド) を有効成分とする脂肪肝予防又は治療剤。

【効果】 安全で、かつ容易に肝臓中の脂質濃度を低下させることができ、脂肪肝の予防又は治療に有効である。

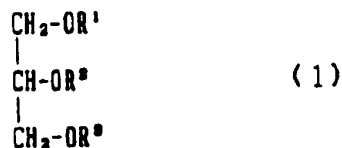
1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジグリセリドを有効成分とする脂肪肝予防又は治療剤。

【請求項2】 ジグリセリドが、次の一般式(1)

【化1】



【式中、R¹、R²及びR³のうち2個の炭素数12~22の飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸由来のアシル基を示し、残余は水素原子を示す】で表わされる化合物である請求項1記載の脂肪肝予防又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は脂肪肝の予防又は治療剤に関し、更に詳細に肝臓の脂質濃度の上昇を防止する作用を有し、安全性の高い脂肪肝の予防又は治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】脂肪肝は、肝細胞内に脂質が多量に蓄積した状態をいい、慢性肝炎、肝硬変等の原因の一つであることから、その予防及び治療は極めて重要である。かかる脂肪肝の原因としては、アルコールの過剰摂取、過栄養、薬剤の副作用、糖尿病等の他、低栄養も挙げられる。原因が過栄養の場合、その治療法として糖質、脂質等の摂取を減らすことが考えられるが、逆にあまり脂質摂取を低下させると肝臓での内因性脂質の合成が増加し、脂肪肝が生ずるといわれている。このように、脂肪肝の治療は、栄養のコントロールが難しく、簡便な予防又は治療手段の開発が熱望されていた。

【0003】

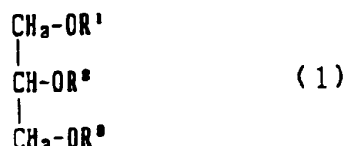
【課題を解決するための手段】かかる実状において本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、ジグリセリドが、投与量が多くとも少なくとも肝臓の脂質濃度の上昇を防止し、かつ安全性の高いものであることを見出し、本発明を完成した。

【0004】すなわち、本発明はジグリセリドを有効成分とする脂肪肝予防又は治療剤を提供するものである。

【0005】本発明の脂肪肝予防又は治療剤に用いられるジグリセリドとしては、例えば次の一般式(1)

【0006】

【化2】



2

【0007】【式中、R¹、R²及びR³のうち2個は炭素数12~22の飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸由来のアシル基を示し、残余は水素原子を示す】で表わされるジグリセリドから選ばれる1種又は2種以上が挙げられる。かかる飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸としては、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ジホモγリノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸等が挙げられる。より好ましくは、炭素数16~20の不飽和脂肪酸由来のアシル基を有するジグリセリドである。

10

【0008】かかるジグリセリドの製造法は、特に制限されないが、例えば油脂とグリセリンの混合物をアルカリ金属及び/又はアルカリ土類金属の水酸化物の存在下でエステル交換反応させるか、あるいは脂肪酸又は脂肪酸エステルとグリセリンとの混合物にリパーゼを作用させてエステル化反応を行なうことにより製造される。エステル交換反応の具体例を挙げれば、リノール酸高含有トリグリセリド100部とリノレン酸高含有トリグリセリド100部との混合物に精製グリセリン30~100部(好ましくは約50部)を配合し、触媒としてCa(OH)₂を0.2部添加し、窒素気流減圧下で230℃、30分間攪拌を続けてランダムエステル交換反応を行う。冷却後脱グリセリンし、薄膜式分子蒸留にてモノグリセリドを除去する。蒸留残渣物として濃度85%のジグリセリドを得る。本製造で用いるリノール酸高含有トリグリセリドとしてサフラワー油、大豆油、トウモロコシ油等が挙げられるが、特にサフラワー油が好ましい。またリノレン酸高含有トリグリセリドとしてアマニ油、シソ油、トウハゼ油、エノ油等が挙げられるが、特にアマニ油が好ましい。

20

30

【0009】また、リパーゼによるエステル化反応の具体例を挙げれば、グリセリン1モルに対し脂肪酸又は脂肪酸エステル1.5モル以上を添加した混合物に、リパーゼを脂肪酸又は脂肪酸エステル1gに対し200~1000units添加し、40℃で21時間攪拌を続けてエステル化反応を行なう。反応終了物よりリパーゼをろ別後、未反応脂肪酸又は脂肪酸エステル及びモノグリセリドを分子蒸留にて除去することにより、ジグリセリドを得る。使用する脂肪酸は、目的とするジグリセリドに応じて選択すればよい。また、脂肪酸エステルとしては、炭素数1~3の低級アルコール類とのエステルが好ましい。ここで炭素数1~3の低級アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどが挙げられる。これらの脂肪酸又は脂肪酸エステルは単独又は2種以上混合して用いることができる。また、リパーゼとしては、固定化又は菌体内1, 3-位選択的リパーゼが挙げられる。固定化1, 3-位選択的リパーゼは1, 3-位選択的リパーゼを公知の方法で固定化することにより得られる。固定化のための公知の方法は、例えば「固定化酵素」千畑一郎編集、講談社刊、9~85頁及び「固定化生体触媒」千畑一郎編、講談社刊、12~10

50

1 頁に記載されているが、イオン交換樹脂により固定する方法が好ましいものとして例示される。固定化に用いられる1, 3-位選択的リパーゼとしては、リゾプス(Rhizopus)属、アスペルギルス(Aspergillus)属、ムコール(Mucor)属等の微生物由来のリパーゼ、豚臓リパーゼ等がある。例えばリゾプス・デレマー(Rhizopus delemar)、リゾプス・ジャポニカス(Rhizopus japonicus)、アスペルギルス・ニガー(Aspergillus niger)、ムコール・ジャパニカス(Mucor javanicus)、ムコール・ミーハイ(Mucor miehei)などを起源とするリパーゼを使用することができる。市販の固定化1, 3-位選択的リパーゼとしては、ノボ・インダストリーA. S. 社製の商品名「Lipozyme 3A」がある。菌体内1, 3-位選択的リパーゼは、微生物菌体に1, 3-位選択的リパーゼが吸着又は結合したもので、市販品としては、大阪細菌研究所製の商品名「オリパーゼ」がある。これらのうちイオン交換樹脂で固定化したリパーゼを用いるのが特に好ましい。得られたジグリセリド粗生成物中のジグリセリド含量は、蒸留法又はケイ酸カラムクロマトグラフ法により増加させることができる。

【0010】これらのジグリセリドのラットにおける経口急性毒性は10g/kg体重以上であり、安全性の高いものである。

【0011】本発明の脂肪肝予防又は治療剤は、経口、非経口の何れの方法によっても投与することができ、経口投与用の剤型としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤及びシロップ剤等が挙げられ、非経口投与用の剤型としては注射剤、経腸用製剤等が挙げられる。これらの調製には通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。

【0012】賦形剤としてはブドウ糖、乳糖などが、崩

グリセリドの脂肪酸組成(%)

	C 16:0	C 18:0	C 18:1	C 18:2	C 18:3
なたね油	9	2	59	21	12
反応生成物	8	3	49	29	10

【0016】

【表2】

壊剤としてデンプン、アルギン酸ナトリウムなどが、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、硫酸パラフィン、タルクなどが、結合剤としてはジメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。投与量は通常成人においてジグリセリドとして1日1g~70gであるが、年齢、症状等により増減することができる。また、食事成分、栄養剤中にジグリセリドを配合して投与することもでき、この場合、通常のトリグリセリドの50重量%以上をジグリセリドに置き換えることにより配合するのが好ましい。

【0013】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0014】参考例1 ジグリセリドの製造:

なたね油(ヨウ素価168)375gにグリセリン125gを配合し、全系に対して0.1重量%の水酸化カルシウムを添加して、窒素雰囲気下、230℃で30分間攪拌を続けてラングムエステル交換反応を行なった。冷却後、反応物を分液ロートに移して分層後、下層を除去した。更に10%クエン酸水溶液500ml加えて攪拌し、放置分離後、上層部を脱 waters 過し、粗なたね油脂肪酸組成ジグリセリドを得た。更に粗なたね油脂肪酸組成ジグリセリドを190℃、0.01mmHgの条件下で薄膜式分子蒸留器に通して、本発明に適するジグリセリドを含有する反応生成物を165g得た。得られた反応生成物の脂肪酸組成及び含有分子種を表1及び表2にそれぞれ示す。なお、これらの表中にはトリグリセリドとしてなたね油についての分析結果を併せて示す。

【0015】

30 【表1】

なたね油及び反応生成物の含有分子種(%)

	なたね油	反応生成物
モノグリセリド 2-18 1-18	0 0	t 2
ジグリセリド 1,2-18,18 1,3-18,18 1,2-18,18 1,3-18,18	t t 0 t	5 8 20 48
トリグリセリド 18,18,18 18,18,18 18,18,18 20,18,18	t 11 78 7	t 4 11 t

t: trace

*【0017】実施例1

表3に示す組成の食餌でWistar系雄性ラットを3週間飼育し、肝臓の脂質濃度を測定した。その結果を表4に示す。

【0018】

【表3】

10

食餌組成

(g/100g diet)

	1%脂質含有		5%脂質含有	
	トリグリセリド食	ジグリセリド食	トリグリセリド食	ジグリセリド食
タンパク質	20	20	20	20
脂質				
トリグリセリド	1	-	5	-
ジグリセリド	-	1	-	5
セルロース	4	4	4	4
ミネラル	4	4	4	4
ビタミン	1	1	1	1
塩化コリン	0.15	0.15	0.15	0.15
スターチ	69.85	69.85	65.85	65.85

【0019】

【表4】

肝臓脂質濃度

(mg/g liver)

	1%脂質含有		5%脂質含有	
	トリグリセリド食	ジグリセリド食	トリグリセリド食	ジグリセリド食
トリグリセリド	35.2	22.3	24.5	21.1
リン脂質	18.3	17.9	18.3	14.5
総コレステロール	3.1	3.2	2.6	2.8

【0020】その結果、通常の脂質(トリグリセリド)を投与した場合には、その投与量が少なくとも、多くとも肝臓の脂質濃度は上昇した。これに対し、ジグリセリドを投与すると、その投与量が少ない場合も、多い場合※

※も通常の脂質を投与した場合に比べ肝臓中の脂質濃度は低下し、ジグリセリドに脂肪肝の予防作用が認められた。

【0021】実施例2 錠剤:

軟カプセル剤組成

ゼラチン	70.0%
グリセリン	22.9%
パラオキシ安息香酸メチル	0.15%
パラオキシ安息香酸プロピル	0.15%
水	適量

計

100%

上記成分を成る、軟カプセル剤皮の中に参考例1の製造物 500mg(ジグリセリドとして 395mg含有)を常法により充填し、軟カプセル剤を製造した。

【0022】

【発明の効果】本発明の脂肪肝予防又は治療剤によれば、安全で、かつ容易に肝臓中の脂質濃度を低下させることができ、脂肪肝を有効に予防又は治療することができる。